

PRECURSOR FOR PRODUCTION OF ARTIFICIAL BONE AND PRODUCTION OF ARTIFICIAL BONE

Publication number: JP6245992

Publication date: 1994-09-06

Inventor: KAWAI TAKAO

Applicant: KOBE STEEL LTD

Classification:

- international: A61F2/28; A61L27/00; A61F2/28; A61L27/00; (IPC1-7):
A61L27/00; A61F2/28

- european:

Application number: JP19930062802 19930226

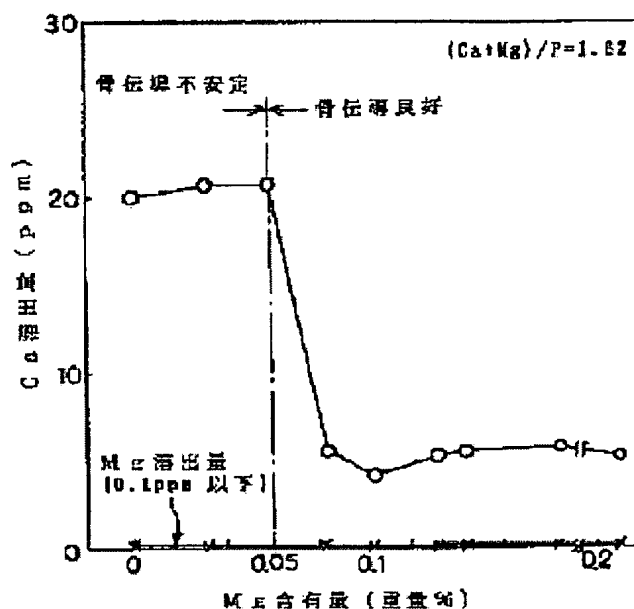
Priority number(s): JP19930062802 19930226

Report a data error here

Abstract of JP6245992

PURPOSE: To provide a precursor for the artificial bone which solves the problem of harmfulness to a living body by suppressing elution of an Mg component and has excellent bioaffinity and bone conduction by using hydroxyapatite and/or apatite carbonate contg. Ca, Mg and P as an essential component and incorporating the Mg of the ratio satisfying the prescribed requirements therein.

CONSTITUTION: This precursor for production of the artificial bone is constituted by using the hydroxyapatite and/or apatite carbonate contg. the Ca, Mg and P as the constituting elements and specifying the content of the Mg to 0.05 to 0.5wt.% and the atomic ratio of the Ca, Mg, P to $1.50 \leq (Ca+Mg)/P \leq 1.67$. The elution of the Mg after firing is additionally lessened if this precursor is synthesized by an aq. or nonaq. soln. reaction or sol-gel method. Further, there is no elution of the Mg if the Mg-contg. apatite is fired at 1200 to 1450 deg.C. The artificial bone having the excellent bioaffinity and bone conduction, the living body is thus obt'd.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-245992

(43)公開日 平成6年(1994)9月6日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	J	7167-4C		
A 6 1 F 2/28		9361-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平5-62802

(22)出願日 平成5年(1993)2月26日

(71)出願人 000001199

株式会社神戸製鋼所

兵庫県神戸市中央区脇浜町1丁目3番18号

(72)発明者 川井 隆夫

兵庫県神戸市西区高塚台1丁目5番5号

株式会社神戸製鋼所神戸総合技術研究所内

(74)代理人 弁理士 植木 久一

(54)【発明の名称】 人工骨製造用前駆体および人工骨の製法

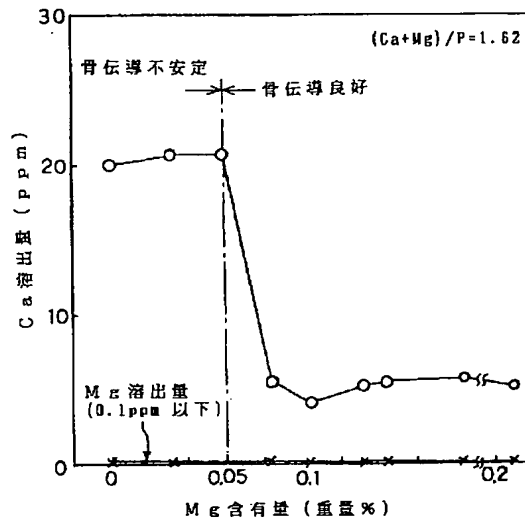
(57)【要約】

【構成】 構成元素としてCaおよびPを含有するヒドロキシアパタイトおよび／または炭酸アパタイトを主成分とし、下記要件を満たす量のMgを含有する人工骨製造用前駆体を開示するもので、この前駆体を1200～1450℃で焼成すると良質の人工骨が得られる。

Mg含有量：0.05～0.5重量%

Ca, Mg, Pの原子比： $1.50 \leq (Ca + Mg) / P \leq 1.67$

【効果】 生体親和性や骨伝導に優れ且つ緻密で生体為害性も少なく整形外科、歯科等における骨欠損の補修や空隙充填材として有用な人工骨前駆体および人工骨が得られる。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 構成元素としてCa、MgおよびPを含むヒドロキシアパタイトおよび／または炭酸アパタイトを主成分とし、下記要件を満たす量のMgを含有することを特徴とする人工骨製造用前駆体。

Mg含有量：0.05～0.5 重量%

Ca、Mg、Pの原子比： $1.50 \leq (Ca + Mg) / P \leq 1.67$

【請求項2】 前駆体が、水系もしくは非水系の溶液反応もしくはゾルゲル法により合成されたものである請求項1記載の人工骨製造用前駆体。

【請求項3】 請求項1または2記載の前駆体を、大気圧下1200～1450℃で焼成することを特徴とする人工骨の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生体親和性や骨伝導に優れ且つ緻密で優れた強度を有すると共に、生体為害性の少ないアパタイト系の人工骨を与える前駆体、およびこの前駆体を用いて人工骨を製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 整形外科、口腔外科、歯科、形成外科等における骨欠損の補修あるいは空隙部の充填等に用いられる人工骨材料としては、従来より磷酸カルシウム系のアパタイトが汎用されており、代表的なものとしては、ヒドロキシアパタイト $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 、ふっ素アパタイト $[Ca_{10}(PO_4)_6F]$ 、炭酸アパタイト $[Ca_{10}(PO_4)_6(CO_3)_2]$ 、 $\beta \cdot Ca_3(PO_4)_2$ 、 $\alpha \cdot Ca_3(PO_4)_2$ 等が知られている。

【0003】 これらのうちふっ素アパタイトは、化学的にもまた熱的にも最も安定なものであるが、ふっ素が遊離する様なことがあると強い毒性を示すので、生体用材料として厳密な管理を必要とする。また $\alpha \cdot Ca_3(PO_4)_2$ は溶解性が高く、生体内での安定性が余り良くないので単独での使用はできず、他のアパタイト類と併用する場合でも量的な管理が必要となる。

【0004】 これらに対しヒドロキシアパタイトや炭酸アパタイトは、生体内安定性が良好で且つ毒性の問題もなく、しかも取扱いも容易であるところから、現在最も汎用されているが、その合成時にCaとPの比が原子化学量論になり難いという問題を残している。そしてCa/P原子比が10/6を超える場合は、焼成過程で余剰のCaOが生成し、これが生体内での親和性に悪影響を及ぼす。またCa/P原子比が10/6未満になると $Ca_3(PO_4)_2$ を生成するが、これは1200℃以上の焼成条件下で $\alpha \cdot Ca_3(PO_4)_2$ となり、このものは焼成体としたときの初期骨伝導性が乏しく、人工骨としての適性を欠く。即ち副生する上記CaOや $\alpha \cdot Ca_3(PO_4)_2$ は、骨ができる前に溶出してしまうため骨との接合が遅

2

れるほか、骨伝導性不足の問題を生じる。こうした問題を回避するため、1200℃以下の低温焼成を行なうことも考えられるが、この様な低温焼成で十分な強度を得るには、高温静水圧プレス(HIP)の様な高価な成形設備が必要になる。

【0005】 他方、ヒドロキシアパタイトや炭酸アパタイトにMg等の第三成分を含有させると、1400℃程度の高温焼成条件下でも安定な $\beta \cdot Ca_3(PO_4)_2$ を生成することが確認されているが、反面、①Mgを過剰量含有させると発癌性を示す恐れがある、②Mgを含有させると非晶質化し易くなって生体との親和性が乏しくなるので、こうした問題を回避するには十分な混合と焼成を繰り返して行なわなければならない、製造に長時間を要する、③ $Mg_3(PO_4)_2$ 自体も生体内での溶解性が高い、といった問題があり、製造面で厳密な管理が必要になることから、現実には殆ど実用化されていない。また $\beta \cdot Ca_3(PO_4)_2$ のみでは生体内での安定性に欠けるが、アパタイトとの混合体になると、アパタイト単体よりも骨伝導が良好になることが確認されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記の様な事情に着目してなされたものであって、その目的は、ヒドロキシアパタイトや炭酸アパタイトに第三成分としてMgを含有させた場合の利点を享受しつつ、Mg添加によって生じる上記の問題を解消し、Mg成分の溶出を抑えて生体為害性の問題を解消すると共に、生体親和性や骨伝導に優れた人工骨を与える前駆体および人工骨を効率良く製造することのできる方法を提供しようとするものである。

30 【0007】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決することのできた本発明に係る人工骨製造用前駆体の構成は、構成元素としてCa、MgおよびPを含むヒドロキシアパタイトおよび／または炭酸アパタイトを主成分とし、下記要件を満たす量のMgを含有するところに要旨を有するものである。

【0008】 Mg含有量：0.05～0.5 重量%

Ca、Mg、Pの原子比： $1.50 \leq (Ca + Mg) / P \leq 1.67$

40 尚この前駆体は、原料調製段階で磷酸と水酸化カルシウムや炭酸カルシウム等とMg源（水酸化マグネシウムや炭酸マグネシウム等）を、水系もしくは非水系の溶液反応、あるいは、りん酸トリエチルやカルシウムエトキシド等の金属アルコキシドを用いるゾルゲル法によって合成すれば、この合成段階でMgがアパタイト結晶構造中に固溶したものとなり、焼成後のMgの溶出を一層少なくすることができる。そしてこれらのMg含有アパタイトを1200～1450℃で焼成すれば、Mg溶出がなく、生体親和性や骨伝導に優れ且つ緻密で優れた強度を有すると共に生体為害性の少ない人工骨を得ることができる。

【0009】

【作用】上記の様に本発明では、ヒドロキシアパタイトおよび／または炭酸アパタイトを主成分とし、これに所定量のMgを固溶させることにより、1200℃以上の温度で焼成した場合でも安定な $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を生成せしめ、緻密な $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ とアパタイトの2相混合体からなる生体親和性及び骨伝導の良好な焼結成形体を与える前駆体を得るものであり、上記構成要件を定めた理由は次の通りである。

【0010】即ちアパタイトへのMg含有量を0.05～0.5重量%に定めたのは、Mg量が不足すると、1200℃以上の温度で焼成したときの $\alpha \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の生成を阻止することができず、焼結成形体の溶出抑制効果や骨伝導性向上効果が確保できなくなるからである。一方、Mg量が0.5重量%を超えると、アパタイト結晶構造内へのMg固溶量が飽和してMgOが生成し、これらが焼成後も可溶成分として残存することになり、従来技術で指摘した障害が回避できなくなる。

【0011】ちなみに図1は、ヒドロキシアパタイトまたは炭酸アパタイトに対するMg量を種々変えたものを1200℃×120分で焼結し、得られる焼結体の生理食塩水への溶出量と骨伝導を調べた結果を示したものであり、この図からもMg含有量を0.05重量%以上とすることにより、焼結体の溶出を抑制しつつ優れた骨伝導を確保し得ることが分かる。しかし、Mg量が0.5重量%を超えると、Mgの溶出量が急増して発癌性の恐れが生じてくる他、焼結体の生体親和性も悪くなるので、0.5重量%以下に抑えなければならない。

【0012】また $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$ の原子比を1.50～1.67の範囲に定めた理由は、CaOの生成を防止しつつ $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を生成せしめ、焼結成形体をアパタイトと $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の2相混合組成とするためであり、上記範囲未満では1200℃以上の高温で焼結したときの $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ としての安定性が悪くなり、緻密で安定なアパタイトと $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ との2相混合組成の焼結成形体が得られ難くなり、一方上記範囲を超える場合は、CaOが生成して焼結性成形体の生体親和性が低下すると共に骨伝導も悪くなる。

【0013】ちなみに表1は、ヒドロキシアパタイトまたは炭酸アパタイトに対するMg添加量を0.2重量%に固定し、 $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$ の原子比を種々変えたものを1200℃×2時間焼成し、得られる焼結体中の $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の生成率を調べた結果を示したものである。この表からも明らかである様に、 $(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$ を1.50～1.67の範囲に設定すると、焼結中に緻密で安定な $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を生成させることができる。しかし、1.50未満では、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ が生成して $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の生成が認められなくなり、また1.67を超える場合も $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ が生成しなくなって焼結物はヒドロキシアパタイトとCaO混合組成とな

る。

【0014】

【表1】

1.50	100
1.52	89.6
1.53	79.3
1.55	69
1.57	59
1.58	49
1.60	40
1.62	27
1.63	19
1.65	10
$(\text{Ca}+\text{Mg})/\text{P}$	$\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 含有量(%)

Mg含有率：0.1%、焼成温度：1200℃

1.67以上では、ヒドロキシアパタイトとCaOの2層混合組成

1.50未満では、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ が生成し、 $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ が全く生成しない。

【0015】ところで本発明に係る前駆体の製法は特に限定されないが、最も好ましいのはたとえばりん酸、りん酸トリエチル等のりん酸エステル類等と塩化カルシウム、Caカルボン酸塩、カルシウムアルコキシド等を、Mg源（Mg塩化物、あるいは酢酸マグネシウム等のカルボン酸塩等）と共に、水系もしくは非水系の溶媒中でアルカリ性に保って溶液反応させる方法、あるいはゾルゲル法によって反応させる方法である。この様な方法を採用すれば、アパタイト生成段階でその結晶構造中にMgが固溶状態で取り込まれ、焼成時の相変化に伴ってMgが容易に拡散移動する結果、Mgが均質に分散して新たに生成する相へ移行することになり、Mgの溶出を一層確実に防止することができる。

【0016】上記の溶液反応によりMg固溶ヒドロキシアパタイトまたはMg固溶炭酸アパタイトが微粉末状となって析出するが、このMg固溶アパタイトは、その後の圧粉成形および焼結処理によって空孔欠陥のない緻密な成形体を得るため、一次粒子の長径が5 μ m以下の微粒子状で得られる様に溶液反応条件（溶液濃度、溶媒の種類、温度等）を調整するのがよい。粗粒物として得られた場合は、その後粉砕して好適粒径に合わせることも勿論可能である。

【0017】かくして得られる微粉末状の前駆体を乾燥し、所定形状に成形した後、必要により予備焼成してから大気圧下に1200～1450℃で1～3時間程度焼成すると、緻密で強固な人工骨を得ることができる。尚焼成温度が1200℃未満では緻密な焼結物が得られ難く、強度不足となるばかりでなく、人工骨自体の溶出性が高くなって骨伝導が不安定になり、更には、細胞貧食も活発となって生成骨の安定性も悪くなる。

【0018】一方、焼成温度が1450℃を超えると、ヒドロキシアパタイトと $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 構造のいずれについても異なった相が析出し、Mgの溶出量が高くなるため、骨伝導および生体内安定性が悪くなる。

【0019】

*【実施例】以下、実施例を挙げて本発明の構成および作用効果をより具体的に説明するが、本発明はもとより下記実施例によって制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更して実施することも可能であり、それらはすべて本発明の技術的範囲に含まれる。

【0020】実施例

所定量の磷酸と水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウムを水に加え、pHを11に保持して強撹拌しつつ80℃で2時間反応させた。反応終了後生成物を濾過、洗浄し、Mg固溶ヒドロキシアパタイトを得た。得られた各生成物のMg量および(Ca+Mg)/P原子比を元素分析によって調べたところ、表1に示す結果が得られ、またこれらをX線粉末回折にかけたところ、いずれもヒドロキシアパタイト単相であることが確認された。

【0021】このMg固溶ヒドロキシアパタイト（人工骨製造用前駆体）粉末を0.6～1mmに造粒し、大気炉中1200℃で2時間焼成した。得られた焼成物の相構成及び $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 含有量をX線回折によって求め、結果を表1に併記した。

【0022】

【表2】

	(Ca+Mg)/P原子比	Mg含有量 (%)	焼成前の相	焼成後の相	β TCP含有量 (%)
A	1.60	0.18	HAP	HAP+ β TCP	40
B	1.60	0.50	HAP	HAP+ β TCP	40
C	1.65	0.18	HAP	HAP+ β TCP	10
D	1.65	0.50	HAP	HAP+ β TCP	10
E	1.68	0.18	HAP	HAP+CaO	—
F	1.65	0	HAP	HAP+ α TPC	—
G	1.60	0	HAP	HAP+ α TPC	—

HAP：ヒドロキシアパタイト

β TCP： $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

α TPC： $\alpha \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

【0023】表2からも明らかである様にNo. A～Eの焼結前（前駆体）はいずれもヒドロキシアパタイト相を有するものであるが、No. A～D（実施例）では、焼結後の相がヒドロキシアパタイトと $\beta \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の2相混合組成となるのに対し、No. E（比較例）では、焼結物中にCaOが認められる。

【0024】得られた各焼結物を下記のin vitro試験に供し、溶出量および水溶液pHを調べたところ、Mg溶

出はいずれも0.5ppm以下であったが、No. A～Dの水溶液pHは約7.5であるのに対し、No. EはpH10以上であった。また各焼結物を使用し、家兎腰骨への埋込み試験を行なったところ、No. Eを除いていずれも良好な骨伝導を有していることが確認された。

【0025】尚比較のため、Mgの添加を省略した以外は上記と同様の試験を行なったところ、焼成物はいずれも $\alpha \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ となり、in vitro試験でも前記表

1のNo. A~Dに比べて約3倍もの溶出が認められ、骨の形成が著しく遅延することが確認された。

【0026】(in vitro試験) 前駆体をプレス成形し、1200℃で焼成して気孔率0.4%以下の緻密体を得る。これを1cm角×1mmのサイズに切り出し、表面研磨して $Ra=0.2\mu m$ とした後、これを50ccの生理食塩水に浸漬し、37℃で30日保持する。この液を1日、3日、7日、14日、30日に取り出し、液中のCa、MgおよびPの増加量を測定する。

【0027】比較例

MgCO₃を5%添加したCaCO₃と燐酸をメノウ乳鉢で30分間混合した後、1100℃で2時間反応させた。これをX線回折にかけたところ、未反応のCaOと一部に易溶性のCa₂P₂O₇が認められた。これを再度ア

ルコールを用いて30分間湿式粉碎してから1100℃で2時間焼成し、同じ操作を3回繰り返すことにより、ようやくヒドロキシアパタイトと $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ の2相混合組成の焼結体を得られた。

【0028】

【発明の効果】本発明は以上の様に構成されており、生体親和性や骨伝導に優れ且つ緻密で優れた強度を有すると共に、低溶出性で生体為害性の少ないアパタイト系の人工骨を与える前駆体および人工骨を効率良く製造し得ることになった。

【図面の簡単な説明】

【図1】Mg含有量と生理食塩水へのCa溶出量との関係を示すグラフである。

【図1】

